JA 9155113 AUG 1985

85-239347/39 A96 807 022

teika seiyaku kk

24.01.84-JP-010554 (15.09.85) A61k-09/70

New external application compan. - comprises two heterogeneous sheets, one of which contains the active ingredient and the other contains its solvent

C35-103536 New external composition consists of two heterogeneous sheets; one sheet contains the active ingredient (1) and the other contains base and solvent(s) for dissolving (1).

ADVANTAGES

The new arrangement avoids side-effects and delivers prescribed auts. of (1)

ACTIVE INGREDIENT

(I) include anti-inflammatory, analgesic and antipyretic drugs (e.g. pyrazolone derivs., indomethacin, salicylic acid derivs.), anaesthetic, local anaesthetic, psychotropic drug, antispasmodic, anti-allergic, cardiotonic, anti-hypertensive, vasodilator, bronchodilator, hormones, anti-tumour drug and antibiotics.

EMBODIMENTS

(I) are mixed with water-soluble polymer(s) (e.g. poly-

thin layer film as shown in fig. 1. In fig. 1, (1) is drug layer, (2) and (3) are protecting Mms.

Basic sheet (see fig. 2) consists of gelling agent as base and solvent to dissolve (I). Water and organic solvents freely miscible with water (e.g. lower alcohols, polyalcohols) are suitable as drug dissolving solvent.

In the basic sheet, DMSO, DMF or diethyl adipate can be added as absorption accelerant of ingredient(s). In fig. 2, (5) is basic layer, (6) is protecting film and (4) is supporting layer.

In use, the protecting films of the drug sheet and basic sheet are taken off, the drug sheet is placed on the basic sheet, then the other protecting film of drug sheet ((3) in fig. 1) is

removed (see fig. 3). The surface of drug sheet ((1) in fig. 3) is applied to skin, and supported by (4).(5ppW129LHDwgNo1,2,3/4).

1

@ 1985 DERWENT PUBLICATIONS LTD. ~128, Theobalds Road, London WC1X 8RP, England US Office: Derwent Inc. Suite 500, 6845 Elm St. McLean, VA 22101 Unauthorised copying of this abstract not permitted.

TEIK- 24,01.84

°J6 0155-113-A

⑩日本图物群庁(JP)

卵铁产出腺公翳

母公開特許公報(A) 昭60-155113

@Int,CI,⁴

識別記号

庁内整理番号

◎公開 昭和60年(1985)8月15日

A 61 K 9/70

6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

9発明の名称 経皮吸収薬剤

母出 関 昭59(1984)1月24日

切别 明 者 松 井 一 郎 幼乳 明 者 高 橋 清

當山市吳江新町3丁目5番40号 富山県上新川郡大山町三室荒屋973-30

當山市水杨町599胜地

の出 蹶 人 ティカ製薬株式会社

盔山市福荷町3丁目6番3号 盔山市荒川250番地

恒光 外1名

の代理人 弁理士 山田 恒光

明 籍 2

1. 遊幣の名称

疑皮级复数商

2 特計論水の範囲

1) 的級又は子坊に有効な一種類は上の裏物を含れする姿物層と、故裏物層から薬物を溶出し得る基剤層とからなり、使用時期記案物層と基剤器とを認み合せて使用することを特徴とする最大致な更新。

3.発明の評認な説明

(産業上の利用分野)

本発明は最物の経度級奴を効率良く自つ定義 的に行なえるようにした経度級奴袋器に関する ものである。

(從來沒舊)

一般に外用羽は窓客窓、リニメント窓。ローション角、便客窓、貼布羽及びパツブ羽を砌盤 助に非常に多能にわたつているが、これらはい すれも建布窓用した周囲風器における姿勢の要 なによる効果を窓待するものである。 変つて、 が形形において、は抗炎症作用、致密度でに抗密 作用を有する薬物を紹所的に適用するものであった。

近年分析技術の進歩に伴ない皮膚より吸収される效量変物器を追跡することにより皮膚を築物投与経路のひとつとして全身作用を自的とする経度級収養新の開発に関心が高まつてきた。

しかしながら皮膚からの薬物の吸激は、皮膚が有する外界に対する生体本来の防盤としての 機能による繋的から遅口性手による薬物吸取よ りも無単であることを免れないが、経口検挙に おける胃溶療、あるいは肝臓の防腔透過効果を 避けられるなどの利点がある。又、皮膚が緩の 解嚥性を採用し得る薬物においては特殊性外用 期の設計も可能である。

発度機能を当的とする報数の感覚的な条件を 列挙すれば次のようである。

(の最級の影物といえども有効に数多され影響の 無数が少ない。

の表物の数出産変更で数出共気時間が一定の規

HW460-155113(2)

準を満たすように認計されている。 回窓物の力量が長端保存において変化がなく安 定である。

砂皮度対数が少ない。

(の使用者に姿形の後年単位を明確に設定権がで ***

(砂器出展質面及び支衣下度質面を関わず複雑を 受けてきる。

この後の迸皮級収を目的とする資業の外形額 では数素剤又は患者剤において若干の網が見られるが、全身作用を期待し得る顕物はその用量 が認量で**年位であることが多いから、従来の 外用剤の確認に見るように基別金体に顕物を分 数符別することは裏物の複数となりやすい等、 まだ機足なものが得られていない。

2、教養期について至えば、相違の条件のうちの、の。(6)、特において解決すべき問題が残っており、財布和では変物が疾患との接触面のみから投収されるため皮膚に接しない他の変物が放散になることから認識変物の投与に過さず。

型に接方性基系の別的より配合し得る変色が創 限され()、切、回共に満足できるものではない。 (発明の目的)

本発明は、凝聚の姿勢を効率よく按与できて 姿物の無数がなく、薬物の放出速度及び放出技 無時間が認知可能で、薬物を長期間支定に保存 でき、及つ受熱の投与率位を明確に設定指示で きる延迟吸収姿彩を提供することを目的とする。 (春期の経緯)

本発明者等は預かる目的のもと変素の外限器 を積々機制した結果、凝物と蒸剤とを関々の際 とし使用時にこれらの符を類み合せることによ り、認述の従来の外限剤の欠点を放去できるこ とを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本景明は治療又は予防に有効な一 種類以上の影物を含有する製物層と、放棄物層 から薬物を解出し得る基類層とからなり、使用 時期配要物態と基剤層とを組み合せて使用する ことを特益とする程度吸収薬剤にかかるもので ある。

以下、図面を参照しつつ本発明の構成を説明する。

お記載物別は第1次に示すように、治療又は 子坊にお別な運動を含有する姿物を1をシート 状に皮形し、弦変物を1の両面に投資用の粉水 級又はプラスチックフィルム2.3を剝離可能 に第9付付工ある。

ここで、変物器1としては使用する契約を均 一に含有して因体又はゲルを形成することがで きる天然又は合成の高分子が用いられる。

これらの天然又は合故の高分子を太確性高分子と常務堅高分子とに分類して依示すると、太 治性高分子としてはポリピニルアルコール(P*A)、 ワレタン化P*A、アセタール化P*A、ポリアク リル酸とその塩類、ポリアクリルアマイド、ポー リビニルメチルエーチル、ポリピニルビロリド ン等のポリピニル化合物、ポリエチレンオキサ イド、ポリプロピレンオキサイド等のポリエー テル、水溶性アルキッド等のポリエステル、カ ルポキシメチルセルローズ、メチルセルローズ、 エチルセルローズ、ヒドロキシメテルセルローズ、アルギン酸とその塩類、器粉とその化合物、デキストリン、※天等のポリサツカライド、ニカウ、ゼラチン、カゼインとその塩類等のポリペプタイドがあり、海が型高分子としては天然ゴム(NR)、イソブレンゴム(IR)、スチレン、ブロツク共盛合体(SBS)、スチレン、イソブレン・ブロツク共盛合体(SBS)、ブチルゴム(IIR)、ポリイソブチレン、シリコーンゴム・ポリピニルイソブチルエーテル、クロロブレンゴム(CR)、ニトリルゴム(SBR)、クラフトゴム等が挙げられる。

一般には本管性基分子であるポリビニル化合物やポリサンカライドがフィルム又は片形成態の点から好ましく、これらの総分子は単独又は2種以上報会して使用される。

これらのフィルム又は片は深いほどよいが変 物を物解又は分散させるのに最少必要量がよく 一般にB.6001~0.022/dが訂ましい。又、形状

HM460-155113 (3)

は第1選に示すような競技であつてもよく、又、第2選に示すような競技の姿物度ででもよく。 基別と変物との製剤上の異物及出窓度及び放出 時間等から変化をもたせればよい。

本発明において利用される要物としては解熱 数据也炎期例えばピラゾロン系変物、インドメ タシン、アルカロイド、サリチル酸系器物、麻 . 朗丽、辞游戏、陈用鞋等有解、陈盘碗、荫照 麻酔器優えばプロカイン、アミノ安監査機工デ ル、ジブカイン等、アレルギ用報便支ば抜ヒス タミン解物、強心解、血圧降下溶解えばレセル ピン、クロニジン等、血管拡張剤例をばニトロ ガジセリン、イソソルバイトナイトレート等。 呼吸促滥剂、腐败去浆剂、氮質艾兰黄剂、亦少 モン割倒えば緊留ホルモンとしてプレドニゾロ ン、デキサメタリン、熟性ホルモン、難験ボル モン及び資体ホルモン等、抗陸頻繁、就生物質、 化学提供剤が挙げられる。これらの変物はその 用量や務然性等の物性に応じて所定量配合する ことができる。

しては最物情出部と毀奴反政所の一種又は二種が用いられ、運物情出部としては水又は水と自由に認合し得る有退性部機例えばエタノールをはじめとするアルコール類、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン等の多能アルコール環及びその誘導体等があり、吸収促進物質であるジスチルスルフオキサイド、ジスチルボルムアミド及びジスチルアセトアミド、クロタミトン、アジピン似ジエチル等と組合せて使用できる。

いずれにしても蒸剤 S は智雄を含物したゲル でありその重量は0.05~0.2 s/dが望ましい。

本発明の経度級収減額は以上のように掲載したので、使用する場合は運動器1の一個のプラスチックフィルム2を取り除さ、ブラスチックフィルム3を取り除いた基務層9の基項5表面に形配薬物層1を貼り合わせることにより薬物間1と基別層9とを組み合わせ、次いでプラスチックフィルム3を取り除いて薬物層1の表面を皮質に固定する。

更に、前記数物別1には高分子物質を基礎と して、薬物験以促進剤、原面接性剤、可養剤、 防腐剤、緩剤剤等を固定能加することができる。

前記基務額は第3回に示すように、布、不称 布、合成回報シート、多具性合成制額シート等 の文格相体を上に、約部薬物器1から薬物を助 出し、皮質に終期させる作用を有する分か款の 基限5を形状に形成してあり、改基預5の表徴 に保護用のプラスチックフィルム5を割離可能 に保護用のプラスチックフィルム5を割離可能 に得り付けてある。

又、基別額の他の例としては第4回に示すような。近い四部7を有する平質のプラスチック容器8を総部第3回における支持程体をの代わりに使用し、はプラスチック容器8の外景器にプラスチックフィルム8を接近したものがある。

以上の場合において、ゲル状の蒸蒸をを設成 する材料としては、一般の化粧品、医薬品等で 期いられるゲル形成剤を使用することができる が、発行的や長期祭存的に「だれ」や「変質」 などがないように注意する必要がある。※版と

これにより、薬物別1中の薬物が、蒸煮5点分により蒸出されて皮膚に展開され、他方皮膚は薬物層1、色額5に含せれる薬物無収促液剤により薬物を致促し扱い状態となっているため、薬物は効果よく最皮吸収され、薬理作用を示す。

以上のことは、第2図で示した概数の運動器 「と第4回で示したプラスチック容器をにより 支持した基準器 「とを認み合せても同様であり、 又要物器」、「を皮癬に先に貼り付け、ないて 被薬物器」、「上に基那層3、「多を重ね合せて 皮膚に固定した場合でも同様の効果が得られる。 (突 施 機)

〈変物層の製造法〉

インドメタシン 114.3mm ヒドロキンプロピルセルロース 1498.8mm ポリピニルピロリドン 1300.0mm アジピン窓ジイソプロピル 500.9mm マクロゴール400 500.0mm ニツコール70-18 200.0mm 上記の分をエタノールに答案し全象を20s

BBB 50-155113 (4)

とし、かき報ぜて報解し共一な報とする。次に、本平なガラス版の上にポリプロピレンフィルム (50点)を覆き40×20元の料を作り上記簿機を返し込む。55でで2時間数級し、数数してフィルム以となつた動物層面に更にポリプロピレンフィルム (50点)を張り付け過 が当な大きさに整備する。フィルム社の製物層は 0.005×/ペでインドメタシン含産は14.3元/100 ペである。

〈益剤膜の製造法〉

ゼラチン	5.08
カルボキシピニルボリマー	1.58
ポリアクリル袋ナトリウム	2.03
7. 6 9	8.58
グリセリン	20.04
安息香酸ナトリウム	0.28
水	70.84

カルボキシビニルポリマー1.5%に水30% を 加えて務留する。器にポリアクリル酸ナトリ ウム2.0%にグリセリン20% を加えて分級させ る。水40.8g を780でに加盟し、ゼラチン58を 加えて超粉した後、カルボキンピニルポリマ 一等後、乳効9.5g、安息素酸ナトリウム0.2g 及びポリアクリル酸ナトリウムのグリセリン 分散液を加えて総合し、不均布1000㎡に均一 に展証し、ポリエチレンフィルムで綴う。 〈比較約1〉

常記薬物剤よりインドメタシンを除いた薬 物剤と的記去液剤とを組み合わせたものを比 破解1とする。

(比較然2)

以上の方法で製造した本見等の経済吸収業務 と比較例1、比較例2の第異症効果をカラゲニ ン定済経にで試験した。

ト右級足跡に2%カラゲニン G.1mを皮下注射 し、立ちに以料(2m×2m) を始付し、2時間経 通接以料を除去し足容積を測定して、改立より 浮影率及び取割率を求めた。

Ec: 対照部の2時間後の平均存題報 Ec: 薬物校本部の2時間後の平均存題率 その結果を下記第1項に示す。

nix keeds

	洋医率(※) (SE)	放解素 (%)
第 数 然 (联图铁)	93.616.93	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
本発明の経 皮徴収婆所	48.215.04	48. 5
比数据:	83.714.99	10.6
比號第2	79.7±5.20	14.9

これらの結果から限らかなように、本を明に よる延度級収扱飛によれば、姿物が発量でも充 分の高効を変わすことがわかる。

(発質の対象)

以上述べたように本発質の経度吸收変形によれば下記の加き超々の優れた効果を発揮する。

- 3 薬物を蒸棄全体に分散し総合するのでなく、 使用時に主要を含有する薬物層より溶出させ るため、薬物が最も有効に皮膚液に服開する。 従つて、少量の薬物により従来のものと関等 の効果が得られる。
- ② 主義を含有する契約器と放出用の基別器を、 要物の簡解特性に応じて自由に選択できるため契約故出速度及び放出符級時間の設計が容 品である。従つて、各種の要物について建度 要収要称への応用が可能となる。
- 第 主要を含有する要物品は蒸剤器とは異体なので、蒸剤器に含まれる剤的物盤とは使用症 第 生で分離しているため、を学変化による分類のおそれがない。建つて、要物を長期間安

定に保存することができる。

- 動 液物層と接触層の特質選択の機が広く接着 面、特出物質、壁切構動剤など自由に選ぶこ とができるため、皮膚刺激の少ない製剤費計 が可能である。
- (4) 使用者に姿勢の役を単位を明確に設定指示 できる。
- 師 要素が重接外部に開出しないため級器を原 終できる。

4、高級の額単な説明

前1回は本年明の五氏投資過程における高期 例の一個を示す説明図、高2回は同連問題の他 の例を示す説明図、第3回は同基形形の一個を 示す説明図、第4回は同基形形の他の例を示す 数等図である。

1. (は褒物形、2.3.6はプラスチック フィルム、4は又特担体、5は基剤、5はブラ スチック容器、9. ぎは基剤原を示す。

